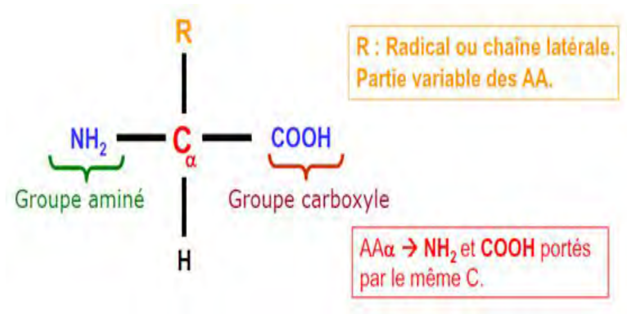
Métabolisme des acides aminés

Structure :



Groupements fonctionnels de la chaine latérale R :

Carboxyle (COOH) : Asp, Glu

Amine (NH2): Lys, Ornithine

Imidazole : His (Pouvoir tampon élevé)

thiol (SH) : Cys, Hcys(homocystéine)

Hydroxyle (OH): Thr, Syr, Tyr

Guanidium : Arg

Rôles : apport énergétique, neurotransmetteurs (GABA, Glutathion), hormones (HT…) ...etc.

Principales sources :

1- Les apports exogènes = L'alimentation : Digestion :

- **Estomac** : Les pepsines (endopeptidases) fonctionnent à pH acide (2-3) et hydrolysent les protéines de type collagène

- **Partie haute de l'intestin (duodénum, jéjunum)** :

Les enzymes pancréatiques (préexistent sous forme de pro enzymes (zymogènes)) :

• La trypsine (trypsinogène) : Lys, Arg, La chymotrypsine (chymotrypsinogène) : Phe, Tyr, Trp, L'élastase (pro-elastase) : Gly, Ala, Ser. Donnent => peptides

• La carboxypeptidase => peptides + AA

Les enzymes des villosités :

• Aminopeptidases => di- et tripeptides, AA libres

• Diverses dipeptidases => transport des di- et tripeptides à l'intérieur des enterocytes

• Di- et tripeptidases => AA libres

2- Les apports endogènes = protéolyse : (300g/j)

Elle a lieu en cas de besoin énergétique (état de jeune ou état pathologique), le muscle squelettique est la principale source de AA.

Il existe deux mécanismes principaux de protéolyse :

- La dégradation lysosomiale : protéines ciblées + autophagie

- Le système ubiquitine/proteasome (cytoplasmique) : protéines ciblées (pathologique)

3- La synthèse de novo endogène :

Les AA indispensables sont ceux que l'organisme est incapable de synthétiser : Met Leu dans la

Val Lys Ile Phe Trp d'His Thoire d'Argent (ou : le très lyrique tristan fait vachement méditer iseult, roman tristan et iseult). Ils doivent être apportés par l'alimentation.

Les autres AA (non indisponsables) sont synthétisés comme suit : Le squelette carbone provient du glucose et des autres AA. L'azote provient des autres AA.

Les acides aminés non indispensables :

1-Glu, Asp, Ala

▪Transamination :

Acα -cétoGlu + AA ↔Glu+ Ac α-cétonique

Glu + pyruvate↔ Acα -cétoGLu + Alanine

Glu + oxaloacétate↔ Ac α-cétoGlu + Aspartate

▪Glutamate déshydrogénase

2-Gln, Asn

▪Gln synthétase : Glu+NH4→Gln

▪transglutaminase : Gln+Asp→Asn

3-Ser, Gly

▪D-3-phosphoglycérate →Ser → Gly

4-Cys

Met → Hcy → Cys

5–Tyr

▪Phe → Tyr

Phénylalanine hydroxylase

La dégradation irréversible : (70g/j)

La dégradation irréversible permet de fournir de l'énergie à partir du squelette carbone des AA, de manière directe (cycle de Krebs) ou indirecte (néoglucogenèse, lipogenèse)

Elle conduit à la production d'un composé toxique pour le SNC : l'ammoniac (NH3).

Ceci nécessite l'intervention de systèmes de détoxication : l'uréogenèse et l'ammoniogenèse.

La première réaction est la **transamination** : séparation du squelette carbone de la fonction amine.

Devenir des carbones :

AA glucoformateurs et cetoformateurs : Phe – Tyr – Trp – Ile (donc les aromatiques + Ile)

AA cétoformateurs : Leu – Lys

AA glucoformateurs : Tout le reste

Devenir de l'azote : Fixation de l'azote

Cela se fait grâce à la synthèse de glutamine, ce qui permet à l'organisme de véhiculer l'azote sous une forme non toxique du lieu de production vers le lieu de détoxication.


Glu + NH3 + ATP == (glutamine synthetase)==> Gln + ADP + Pi

La glutamine synthase est principalement présente dans le muscle, le foie et le cerveau

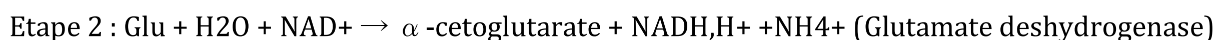
La détoxication de l'ammoniac : Il existe deux grandes voies de détoxication :

L'ammoniogenèse rénale :

Activée par l'acidose. Elle transforme la glutamine en NH4+ et permet ainsi l'élimination des H+ dans les urines : NH3 + H+ => NH4+

Cela se fait en deux étapes :


Etape 1: Gln + H2O → Glu + NH4+ (Glutaminase)


Etape 2 : Glu + H2O + NAD+ → α -cetoglutarate + NADH,H+ +NH4+ (Glutamate deshydrogenase)

L'uréogenèse hépatique : Cycle de l'urée : mitochondrie + cytosol

Enzymes mitochondriales : N-acétylglutamate synthase(NAGS), Carbamylphosphate synthétaseI (CPS-I), Ornithine transcarbamylase(OTC).

Enzymes cytosoliques : Argininosuccinate synthétase(ASS), Argininosuccinatlyase(ASL),Arginase(type I) (ARG).

Amino-acidopathies

Introduction :

Ce sont des maladies héréditaires affectant le métabolisme des AA et conduisent à son accumulation ou l'accumulation de son précurseur ou l'un de ses sous-produits.

L'accumulation excessive dans le sang entraîne des symptômes de retard mental et troubles psychomoteurs.

Les anomalies peuvent être classées en deux catégories :

Les anomalies de transport membranaire (mb plasmique, mb mitochondriale ou lysosomiale)

Les enzymopathies touchant le catabolisme de l'azote ou la fraction carbonée des AA.

L'élimination urinaire des AA :

Le sang est partiellement débarrassé des AA par filtration glomérulaire. Les AA subissent alors une réabsorption tubulaire active par des transporteurs spécifiques.

A l'état physiologique on trouve dans les urines une certaine quantité d'AA ou dérivés d'AA =>

amino-acidurie.

En moyenne elle est de 5 à 10 mg/24h pour chaque AA. Mais elle est très variable d'une personne a une autre et d'un jour a l'autre chez la même personne.

Il peut exister chez le nouveau-né (surtout le prématuré) une hyperaminoacidurie transitoire due à l'immaturité des systèmes de transfert.

Méthodes d'exploration : investigation d'une Aminoacidopathie

Les premiers signes apparaissent dans les 48h après la naissance, le diagnostic précoce permet d'éviter des lésions cérébrales irréversibles.

A- odeur des urines :

- Odeur du sirop d'érable ou bouillon de viande (leucinose et AA ramifies)
- Odeur de souris et moisissures (phenylcétonurie)
- Odeur de beurre rance (hypermethioninemie)
- Odeur des pieds (acidemie isovalerique : anomalie de la voie du catabolisme leucine)

B-Tests d'orientation urinaires :

PHENISTIX	**FeCl3 détecte les acides a-cétoniques** : coloration **Verte** : PCU ou Tyrosinémie ; **bleue** :leucynoses ou histidinémies.
Réaction au DNPH ou 2.4-dinitrophénylhydrazine	En **milieu acide fort, la DNPH** forme avec les acides a-cétoniques un précipité jaune.
Réaction de BRAND	En **milieu alcalin et en présence de KCN** et **de nitroprussiate Na**; la cystéine et la cystine donne une coloration **rouge pourpre**.
Réaction de FEHLING	**L'homogentesiate réduit la liqueur de Fehling** : Alcaptonurie.
Réaction de SPEATH-BARBER	**Nitrate d'argent ammoniacal** réduit l'homocystine en homocystéine par réduction des ponts (S-S) le **groupement thiol libre réagit avec le nitroprussiate Na** :coloration rose **violacée.**
Réaction de MILLION	**Réactif de Million agit par son OH situé dans un noyau benzénique avec des urines chauffer à 50C** et donne une coloration **rouge** en présence de tyrosine.

C- Dosage global : a la ninhydrine ou DNFB

D- Dosage spécifique des AA :

- **Chromatographie** sur couche mince(CCM) ou échangeuse d'ions.
- **Méthode microbiologique Test de Guthrie :** Sang prélevé à J3, déposé sur un ≪ carton Guthrie ≫ puis séché est placé sur la gélose. Analyse à J5 par chromatographie liquide et prise en charge médicale des sujets positifs à J10
- **Méthodes chimiques** : fluorescence (pour doser la Phe et la Tyr)

Mécanismes physiopathologiques de l'hyperaminocidurie

Hyperaminoacidurie de débordement :

Enzymopathie liée a un déficit enzymatique héréditaire partiel ou complet bloquant une des premières étapes du catabolisme d'un ou de plusieurs AA.

Les AA non catabolisés augmentent dans le sang et passent dans les urines.

Hyperaminoacidurie par altération des systèmes de transport (= atteinte rénale) :

Le trouble peut atteindre un seul transporteur d'AA, **ex :** Cystinurie, différente de la cystinose

(Accumulation de cystines dans les lysosomes)

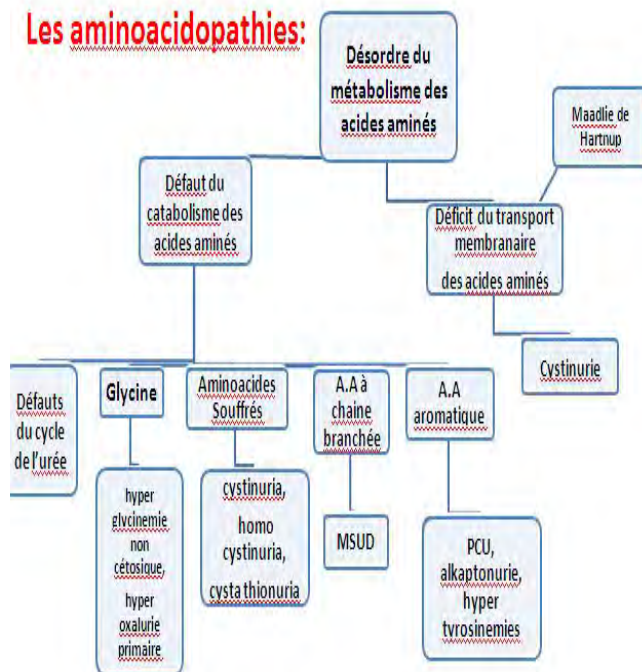
Le trouble peut atteindre plusieurs transporteurs, **ex :** maladie de **Hartnup** (le rein laisse fuir les AA neutres)

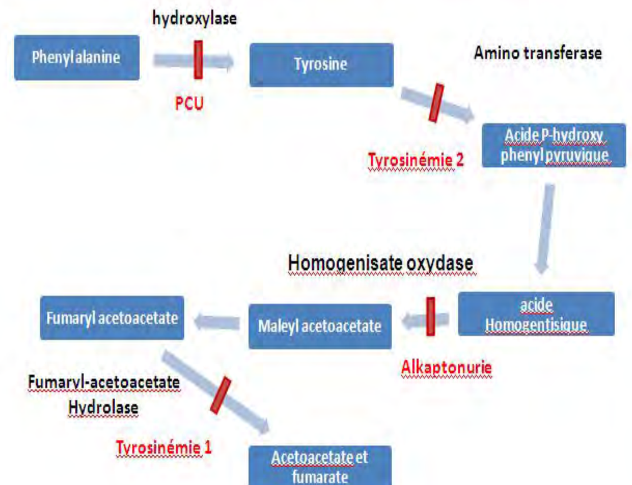
Le trouble peut atteindre tous les transporteurs : syndrome de **Fanconi** (trouble des transporteurs membranaires de tous les AA + Pi + Bicarbonate + glucose + K+)

Enzymopathies

La majorité de ces affections est transmise selon un mode autosomique récessif.
L'expression clinique est très différente en fonction de l'enzyme concernée (même au sein d'une même voie métabolique) et apparaît généralement après un ≪ un intervalle libre ≫ de quelques heures à quelques jours.

Les symptômes sont dus aux effets toxiques de l'accumulation des AA ou des intermédiaires métaboliques, ou encore à un défaut d'épuration d'une substance toxique.





La phénylcétonurie (PCU) :

Type 1 : Lie a un deficit d'activite de la phenylalanine hydroxylase, il se caracterise par une hyper-
Phe-emie. La Phe est eliminee sous forme de phenylpyruvate qui est degrade ensuite en phenylcetone

• Le phenylpyruvate est neurotoxique et peut provoquer chez le nouveau-ne, un retard mental severe

• La detection precoce permet de preconiser un regime alimentaire faible en Phe

Type 2 : Les hyper-Phe-emies malignes

Dues a un deficit en dihydrobiopterine-reductase, entraînant un deficit en tetra-hydrobiopterine.

Detection : Le test de Phenistix donne une couleur verte

La tyrosinémie :

Type I : Deficit en fumaryl-aceto-acetate hydrolase (FAAH), il y a excretion de Tyr et de catabolites
Tyr dans les urines.

• On note la presence dans le plasma et surtout dans l'urines de succinylacetone

Type II : Syndrome de Richner-Hanhart Deficit en tyrosine aminotransferase (TAT)

• La Tyrosinemie est tres augmentee.

Detection : Le test de Million donne une couleur rouge

Alcaptonurie :
Deficit en homogenisate oxydase, impliquee dans le metabolisme des AA aromatiques
Detection : Coloration noire des urines + Reaction de Fehling positive

Maladie des urines sirop d'érable (Maple Syrup urine Diease) (MSUD) : (Leucinose)
Deficit dans l'activite de la branched-chain keto acid decarboxylase bloquant ainsi le metabolisme
normal des AA ramifies (Leu, Val, Ile).
• Augmentation des AA ramifies dans le sang et l'urine
Detection : Test de Guthrie Modifie

Hyper-homocystéinémies :
Deficit en CBS (Cystathionine- β Synthase), en MTHFR (Methyl tetrahydrofolate reductase), en MS (Methionine synthase) ou Deficits vitaminiques,ou en methylation B12
• Cliniquement il y a un aspect marfanoïde
Detection :
Dans le plasma : test de Guthrie modifie
Dans les urines : reaction de Brand rouge et reaction de Spaeth et Barber rose violacee

Cystinurie : (cystine = 2 Cysteines)
C'est une anomalie du transport renal et intestinal de la cystine.
Clinique : Formation de calculs de cystine
Diagnostic biologique : presence dans les urines de cristaux hexagonaux de cystine (Hypercystinurie) - Reaction de Brand positive (couleur rouge)
Traitement :
• Diminuer la consommation de proteines animales
• Prise d'alcalins
• medicaments sulfhydriles